

MODULARIO  
LCA-101

*Ministero delle Attività Produttive*  
*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*  
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*  
*Ufficio G2*

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale

N. MI2003 A 000822



REC'D	18 JUN 2004
WIPO	PCT

*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'acclesio processo verbale di deposito.*

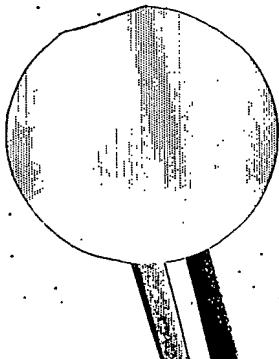
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il ..... 17 MAG. 2004

IL FUNZIONARIO

*Paola Giannì*  
Dr.ssa Paola Giannì



## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO

10.33 Euro



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ERRÈGIERRE S.p.A.Residenza S. PAOLO D'ARGON (BG)codice 02122222222222222) Denominazione Residenza codice 

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr. Diego Pallini ed altricod. fiscale denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.via C.so di Porta Vittoria n. 19 città Milanocap 20122 (prov) MILC. DOMICILIO ELETTIVO destinatario via  n.  città  cap  (prov) 

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) Q07J gruppo/sottogruppo 511/100Processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di SodicoANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI  NO SE ISTANZA: DATA / /  N° PROTOCOLLO 

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

cognome nome

1) FERRARI Massimo 3) ZINETTI Fabrizio  
2) BONALDI Matteo 4) 

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOLGIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
1) <u>nessuna</u>	<u></u>	<u></u>	<u></u> / <u></u> / <u></u>	<u></u>	<u></u> / <u></u> / <u></u>
2) <u></u>	<u></u>	<u></u>	<u></u> / <u></u> / <u></u>	<u></u>	<u></u> / <u></u> / <u></u>

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione 

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.	Prov	n. pag.	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....
Doc. 1) <u>1</u>	<u>PROV</u>	<u>20</u>	.....
Doc. 2) <u>1</u>	<u>PROV</u>	<u>13</u>	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....
Doc. 3) <u>1</u>	<u>RIS</u>		lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....
Doc. 4) <u>1</u>	<u>RIS</u>		designazione inventore .....
Doc. 5) <u>1</u>	<u>RIS</u>		documenti di priorità con traduzione in italiano .....
Doc. 6) <u>1</u>	<u>RIS</u>		autorizzazione o atto di cessione .....
Doc. 7) <u>1</u>	<u>RIS</u>		nominativo completo del richiedente .....

SCIOLGIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
<u></u> / <u></u> / <u></u>
confronta singole priorità <u></u> / <u></u> / <u></u>

8) attestati di versamento, totale Euro Duecentonovantuno/80 obbligatorioCOMPILATO IL 18/04/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego PalliniCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO codice 115VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO 003A 000822 Reg. A.L'anno DUEMILATRE giorno DICIOTTO, del mese di APRILEIl(I) richiedente(I) sopradindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredato di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soparportato.I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE II. DEPOSITANTE G. M. D. A.

L'UFFICIALE ROGANTE  
M. CORDONIEST

Oggi

RIASSUNTO INVENZIONE CON DIFENDOPRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2005A000872

REG. A

DATA DI DEPOSITO

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASIO

18092003

**TITOLO**  
processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico  
3,7-disolfato di Sodico

**L RIASSUNTO**

Processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico comprendente:

- a) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;
- b) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e successivo trattamento della miscela di reazione con un acido inorganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;
- c) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva precipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico per diluizione con solvente organico.

**M. DISEGNO**

**Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:**

"Processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico "

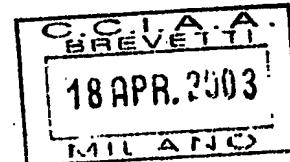
a nome: ERREGIERRE S.p.A.

con sede in : S. PAOLO D'ARGON (BG)

Inventori designati: FERRARI Massimo , BONALDI Matteo ,

ZINETTI Fabrizio

\*\*\*\*\*

**CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda un processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

**TECNICA ANTERIORE**

L'Acido Ursodessosiclico (UDCA) è un prodotto ben noto (come descritto in The Merck Index, 12° edizione) ed altrettanto nota è la sua attività epato-protettiva tale da rendere l'UDCA un farmaco efficace nelle alterazioni qualitative e quantitative della funzione biligenetica, usato anche nella sintomatologia dispeptico-dolorosa da colecistopatie con o senza calcolosi, nelle discinesie delle vie biliari e sindromi associate, nelle alterazioni lipemiche da aumento del colesterolo e/o dei trigliceridi.

L'UDCA risulta praticamente insolubile in acqua, caratteristica questa che ne limita l'impiego terapeutico alle sole forme orali solide quali le capsule e le compresse.

Nell'arte sono anche descritti derivati dell'UDCA che, pur mantenendone le qualità terapeutiche di cui sopra, sono tali, poiché solubili in acqua, da poter essere somministrate in maniera diversa e con maggiore efficacia.

Tra queste forme derivate dell'acido Ursodesossicolico, di particolare interesse è l' Ursodesossicolico solfato acido, ed i corrispondenti sali sodici come descritti nei brevetti EP 117 570 e US 5,763,435.

In tali documenti vengono riportati processi di sintesi che contemplano l'uso di reattivi pericolosi e tossici quali il complesso piridina-anidride solforica o l'acido clorosolfonico e la piridina, in combinazione, in quest'ultimo caso, con fasi di lavorazione complesse e laboriose, in particolare, per la specifica tecnologia impiantistica necessaria per la separazione dell'intermedio di processo mediante cartucce assorbenti.

Era quindi sentita l'esigenza di un processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico, capace di superare gli inconvenienti di pericolosità e tossicità legati all'uso dei reagenti necessari descritti nell'arte, ed in grado di evitare problemi impiantistici dovuti alla separazione dell'intermedio di processo mediante cartucce assorbenti.

#### SOMMARIO

E' stato ora scoperto un nuovo processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico a partire dall'Acido Ursodesossicolico, capace di superare gli inconvenienti tecnici e quelli legati alla necessità di passare attraverso reagenti pericolosi e tossici da manipolare, propri dei processi noti nell'arte.

La Richiedente ha inaspettatamente e sorprendentemente trovato un nuovo processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico a partire dall'Acido Ursodesossicolico mediante Acido Sulfammico comprendente la formazione quale intermedio di reazione



dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico. Il processo in oggetto è caratterizzato da pochi passaggi di facile applicabilità industriale ed alta resa, partendo da reagenti facilmente reperibili in commercio, di costo contenuto e più sicuri nella loro manipolazione rispetto alle materie prime indicate nell'arte nota.

#### DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1: processo di sintesi dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

Figura 2: si riporta lo spettro IR dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico.

Figure 3-8: riportano i grafici e spettri di Massa dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico.

Figure 9-10: riportano spettri  $^1\text{H-NMR}$  dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico in solvente DMSO-d<sub>6</sub>.

Figura 11: riporta lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico in solvente DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O.

Figura 12: riporta la spettro di Massa a trappola ionica con analisi spettrometrica in infusione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Costituisce pertanto un oggetto della presente invenzione un processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico comprendente:

- a) Reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;





b) Trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e successivo trattamento della miscela di reazione con un acido inorganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione.

La reazione alla fase a) è condotta preferibilmente in solvente aprotico, più preferibilmente in N,N-dimetilformammide, ad una temperatura compresa tra 40°C e 110°C, preferibilmente tra 80°C e 90°C.

Dalla miscela di reazione alla fase a) l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico è separato attraverso tecniche ben note nell'ambito del recupero dei prodotti in soluzione, preferibilmente per cristallizzazione frazionata con acetone.

Nella fase b) le basi inorganiche sodiche sono scelte dal gruppo consistente di: soda, sodio carbonato e sodio bicarbonato, preferibilmente soda; le basi organiche sodiche sono sodio acetato.

Nella fase b) il trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche viene fatto in solvente alcolico, preferibilmente in alcoli inferiori C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineari o ramificati, più preferibilmente in metanolo, e sue miscele con altri solventi organici (es. Acetone).

Il trattamento con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche è preferibilmente condotto ad una temperatura compresa tra -10°C e 30°C più preferibilmente tra 0 e 5°C, operando sotto vuoto per favorire l'eliminazione dell'ammoniaca liberata.

La successiva acidificazione della miscela di reazione dopo trattamento

con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche, allo scopo di portare il pH a valori compresi tra 3,0 e 4,5, preferibilmente tra 3,0-4,0, si effettua trattando la massa di reazione con un acido inorganico scelto dal gruppo consistente di: acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico all'85% (p/p), o loro miscele, preferibilmente con acido fosforico all'85%.

Una delle forme di realizzazione, particolarmente preferita, del processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico, comprende oltre alle fasi a) e b) di cui sopra, la fase c) di recupero dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico dalla miscela di reazione, comprendente: c') l'eliminazione, per filtrazione, del precipitato dei sali inorganici formatisi dopo il trattamento di acidificazione, e c'') la precipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico dal filtrato in cui la soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico è concentrata per distillazione ed il residuo è ripreso con solvente organico, preferibilmente acetone, a dare l'isolamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

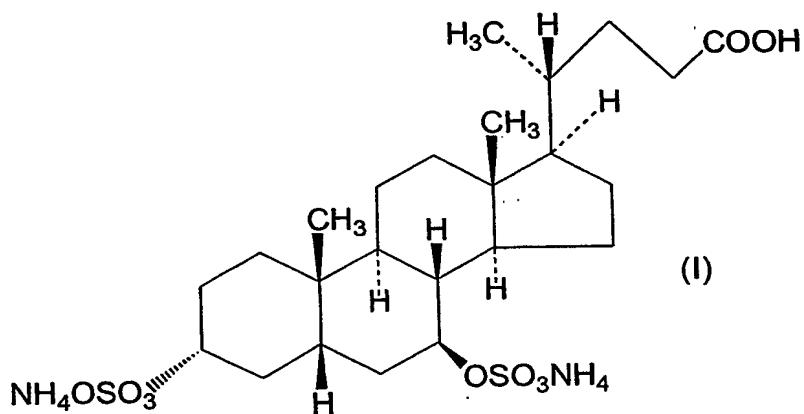
Nella fase c') la filtrazione per l'eliminazione del precipitato dei sali inorganici formatisi dopo il trattamento di acidificazione, è favorita dal trattamento della miscela di reazione proveniente dalla fase b) con solventi organici, preferibilmente acetone.

Nella fase c'') il residuo ottenuto dalla concentrazione per distillazione della soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico è ripreso con solventi organici o acqua o miscele di solventi ed acqua, preferibilmente usato l'acetone, ad una temperatura tra 20°C e 70°C, più preferibilmente tra 55 e 65°C, e la sospensione così ottenuta



viene successivamente raffreddata a temperatura ambiente e filtrata ottenendo l'acido ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico come precipitato.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico di formula:



ottenuto quale intermedio nel processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico, nonché il processo di sintesi dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico comprendente la reazione dell'Acido Ursodesossicolico con l'Acido Sulfammico, preferibilmente in solvente aprotico, più preferibilmente N,N-dimetilformammide, ad una temperatura compresa tra 40°C e 110°C, preferibilmente compresa tra 80°C e 90°C.

Più in particolare secondo la presente invenzione l'acido Ursodesossicolico in N,N-dimetilformammide, scaldato inizialmente a 40-60°C, preferibilmente 45-50°C, viene fatto reagire con Acido

Sulfammico ad una temperatura compresa tra 80 e 90°C.

Si raffredda la miscela di reazione ad un temperatura compresa tra 35 e 50°C, preferibilmente tra 40-45°C, vi si aggiunge un solvente organico, preferibilmente acetone raffreddando ulteriormente e si separa per filtrazione l'acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico, quale intermedio del processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

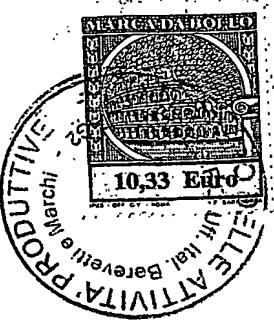
L'acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico così ottenuto è aggiunto sotto agitazione ad una soluzione di soda in alcool alchilico, in questo caso metanolo, ad una temperatura compresa tra 0 e 5°C, ponendo l'intera miscela di reazione in un reattore sottovuoto per favorire l'eliminazione dell'ammoniaca liberatasi. Si porta il pH della miscela di reazione ad un valore compreso tra 3,0 e 4,5, preferibilmente tra 3,0 e 4,0, per aggiunta di un acido inorganico scelto dal gruppo consistente di: acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico all'85% (p/p), o loro miscele, preferibilmente l'acido fosforico all'85%.

Si ha la precipitazione di sali inorganici mentre l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico rimane in soluzione.

La sospensione ottenuta, a cui si aggiunge un solvente organico, preferibilmente acetone, è filtrata recuperando da una parte una soluzione che contiene l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico e dall'altra i sali inorganici.

La soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico, dopo eventuale ulteriore diluizione con acqua deionizzata, è concentrata per distillazione fino ad inizio precipitazione ed il residuo ripreso con un





solvente organico, preferibilmente acetone, ad una temperatura tra 20°C e 70°C, più preferibilmente tra 55°C e 65°C, e la sospensione così ottenuta viene successivamente raffreddata a temperatura ambiente e filtrata ottenendo l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico come precipitato.

Come testimoniato da prove effettuate dalla Richiedente, il processo oggetto della presente invenzione permette di conseguire l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico mediante poche reazioni facilmente realizzabili caratterizzate da rese comprese tra oltre il 70% e il 90%, con solventi e reattivi facilmente reperibili in commercio, in condizioni di reazione blande e facilmente controllabili, partendo da reagenti di base quali l'Acido Ursodesossicolico e l'Acido Sulfammico facilmente reperibili sul mercato.

Sono riportati qui di seguito alcuni esempi a scopo illustrativo ma non limitativo della presente invenzione.

I prodotti e gli intermedi di reazione sono stati caratterizzati mediante tecniche di analisi FT-IR, HPLC/Massa (MS), analisi termica differenziale (DSC), NMR:  $^1\text{H}$ , Massa a trappola ionica e elettrodo ionoselettivo per l'ammonio, nonché l'analisi elementare dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico.

I dati analitici riportati qui di seguito sono stati ottenuti nelle seguenti condizioni:

- spettri IR con tecnica FT-IR ottenuti da campioni in pastiglia di KBr;
- spettri NMR registrati su campioni sciolti in: DMSO-d<sub>6</sub> o DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O;

- spettri di Massa (MS) con tecnica HPLC/MS ottenuti per impatto elettronico 70 eV;
- spettri di Massa in infusione;
- spettri/termogrammi ottenuti con velocità di scansione 10°C/min in intervallo termico: 100°C→320°C.

Esempio 1 : preparazione dell'Acido Ursodessosiclico 3,7-Disolfato di Ammonico

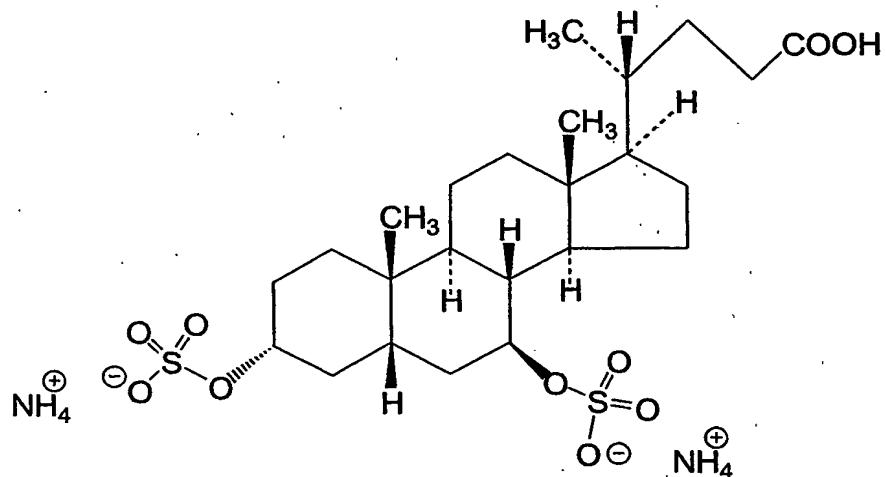
In un reattore si caricano 50 g di Acido Ursodessosiclico (P.M.: 392,58, pari a moli 0,127) e 75 g di N,N-dimetilformammide. Si scalda la massa a 45-50°C, quindi si caricano 27 g di Acido Sulfammico (P.M.:97,1, pari a moli 0,278). Si scalda la massa reagente a 80°-90°C per trenta minuti, quindi si raffredda a 40-45°C e si aggiungono 400 g di acetone. Si agita la massa precipitata a 20-30°C, quindi si filtra il solido lavandolo con 75 g di acetone. Si ottengono 70 g di Acido Ursodessosiclico 3,7-Disolfato di Ammonico, pari ad una resa stechiometrica, riferita alla quantità di Acido Ursodesossiclico utilizzato, del 93,7%.

L'acido Acido Ursodessosiclico 3,7-Disolfato di Ammonico ottenuto e separato è stato così individuato e caratterizzato:

Dati analitici:

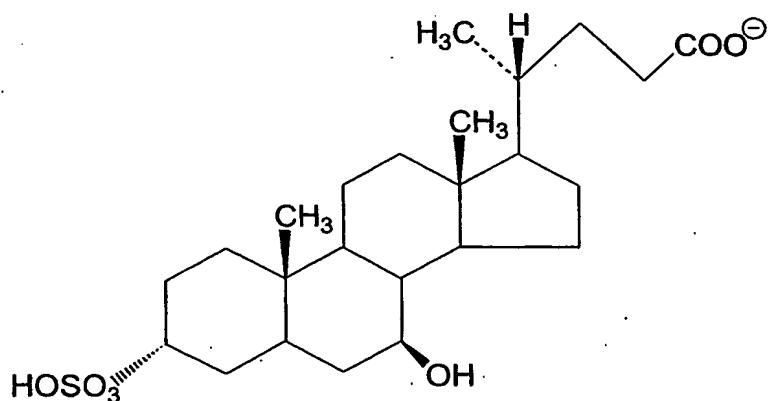
- Analisi FT-IR: 3500-2600 (O-H e NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 1711 (C=O), 1220-1187 (O-SO<sub>2</sub>-O) 1/cm; si veda lo spettro FT-IR di figura 2;
- Analisi HPLC/MS (m/z): 551 , attribuzione [M – 2NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, con M:





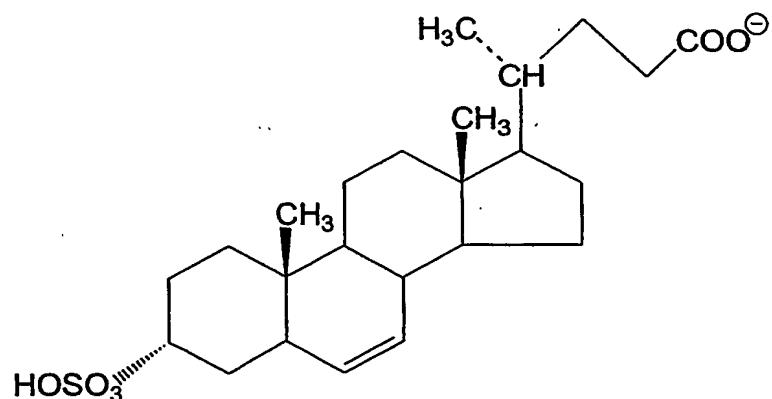
m/z: 471

attribuzione



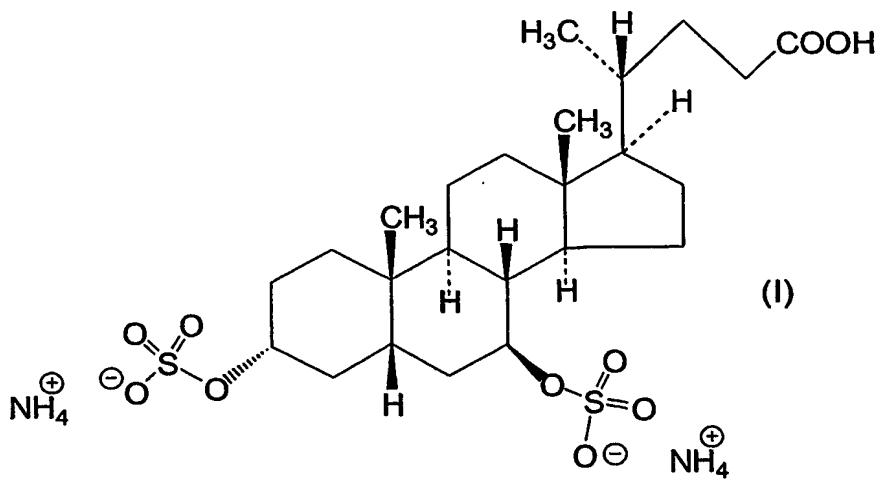
m/z: 453

attribuzione

*28*

si vedano inoltre gli spettri HPLC/MS riportati nelle figure 3-7.

- Analisi  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) in ppm:  $\delta = 0,6$  ppm (3H s 21-CH<sub>3</sub>);  $\delta = 0,88$  ppm (6H due s 18-CH<sub>3</sub>, 19-CH<sub>3</sub>);  $\delta = 1,01-2,24$  ppm (26H m tutti gli altri H alifatici);  $\delta = 3,94$  ppm (2H m 3-CH, 7-CH);  $\delta = 6,9-8,1$  ppm (9H m allargato OH e NH4 "exch.", in presenza di D<sub>2</sub>O). L'analisi ha individuato la presenza di N,N-dimetil-formammide. Si vedano gli spettri  $^1\text{H-NMR}$  riportati nelle figure 9-11.
- Analisi spettrofotometrica di Massa in infusione: risulta evidente la presenza dell'addotto dissociato ovvero non contenete i due gruppi ammonio; l'identità di tale addotto è confermato anche dalle due successive frammentazioni (MS2 e MS3). Oltre MS3 il composto non è soggetto ad ulteriori frammentazioni. si vedano inoltre gli spettri riportati nella figura 12.
- Analisi con elettrodo ionoselettivo ad ammonio: si è trovato nel campione un contenuto di azoto (ammoniacale) pari al 4,76%. Poiché il contenuto teorico di azoto del composto Acido Ursodessosicolico 3,7-Disolfato di Ammonico è del 4,77% , si ha ulteriore conferma della struttura:





Esempio 2: preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico

In un reattore si caricano 280 g di metanolo e 19,3 g di sodio idrato (P.M.: 40, pari a moli 0,48). Si agita a soluzione completa e si aggiungono a 0-5°C 70 g di Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Ammonico (P.M.:586,68, pari a moli 0,12) ottenuto secondo l'Esempio 1. Si agita a 0-5°C per trenta minuti, ponendo il reattore sottovuoto per eliminare l'ammoniaca liberata, quindi si porta il pH della massa reagente a 3,0-4,0 colando circa 35 g di Acido Fosforico 85% (in questo modo si ha la precipitazione dei sali inorganici, mentre l'Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico resta in soluzione). Alla miscela di reazione si aggiungono poi 140 g di acetone e si filtra il precipitato dei sali, eliminandoli.

La soluzione contenente l'Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico così ottenuta viene caricata in un reattore e dopo aver aggiunto 25 g di acqua deionizzata, viene concentrata per distillazione fino ad ottenere un residuo denso. Mantenendo la temperatura della massa a 55-65°C si versano infine 350 g di acetone. Si raffredda la massa precipitata a temperatura ambiente e si filtra il prodotto lavandolo con 70 g di acetone. Si secca a 80-90°C ottenendo 55 g di Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico, pari ad una resa stechiometrica, riferita alla quantità di Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Ammonico utilizzato, del 77,2%.

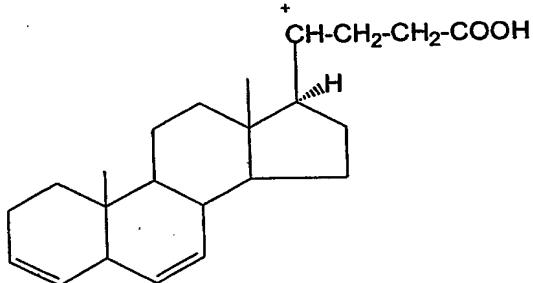
L'acido Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico ottenuto è separato è stato così individuato e caratterizzato:

#### Dati analitici:

- Analisi FT-IR = 3488 (O-H), 2943-2873 ( $C_{sp}^3$ -H), 1711 (C=O), 1205-1211 (O-SO<sub>2</sub>-O) 1/cm;
  - Analisi HPLC/MS (m/z): 356, attribuzione  $[M - 2(HOSO_3Na)]^+$ ;

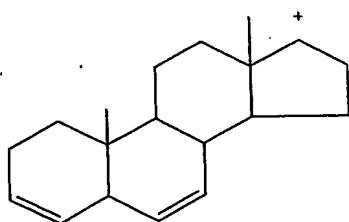
m/z: 341

### attribuzione



m/z:255

## attribuzione



- Analisi  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) in ppm:  $\delta = 0,6$  ppm (3H s 21- $\text{CH}_3$ );  $\delta = 0,88$  ppm (6H due s 18- $\text{CH}_3$ , 19- $\text{CH}_3$ );  $\delta = 0,86-2,16$  ppm (26H m tutti gli altri H alifatici);  $\delta = 3,92$  ppm (2H m 3-CH, 7-CH);  $\delta = 11,0-13,0$  ppm (1H s allargato OH mobile).
  - Analisi DSC: descrizione del termogramma con indicazione degli eventi termici:
    - ✓ un'endoterma con picco a  $167,16^\circ\text{C}$  corrispondente alla fusione, seguita da esoterma con picco a  $171,6^\circ\text{C}$  per probabile cristallizzazione,

segue

- ✓ un'esoterma con picco a 176,83°C dovuta a fusione di un altro polimorfo;
- ✓ esoterma con picco a 272,63°C di decomposizione
- Analisi elementare:

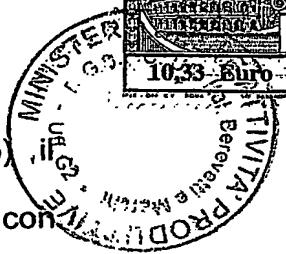
Elemento	Calcolato %	Calcolato %	Trovato %
	per $C_{24}H_{38}Na_2O_{10}S_2$	Per $C_{24}H_{38}Na_2O_{10}S_2 \bullet 0,7H_2O$	
C	48,31	47,31	46,98
H	6,42	6,51	6,57
Na	7,71	7,55	7,85
S	10,73	10,51	11,09



**RIVENDICAZIONI**

1. Processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico comprendente:
  - a) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;
  - b) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e successivo trattamento della miscela di reazione con un acido inorganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione,
2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui la reazione alla fase a) è condotta in solvente aprotico.
3. Processo secondo la rivendicazione 2 in cui il solvente aprotico è N,N-dimetilformammide.
4. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui la reazione alla fase a) è condotta ad una temperatura compresa tra 40°C e 110°C.
5. Processo secondo la rivendicazione 4 in cui la temperatura è compresa tra 80°C e 90°C.
6. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico è separato dalla miscela di reazione alla fase a) per cristallizzazione frazionata con acetone.
7. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) le basi inorganiche sodiche sono scelte dal gruppo consistente di: soda, sodio carbonato e sodio bicarbonato.
8. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui le basi organiche





sodiche sono sodio acetato.

9. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) il trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche viene fatto in solvente alcolico.

10. Processo secondo la rivendicazione 9 in cui il solvente alcolico è scelto dal gruppo consistente di alcoli inferiori C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineari o ramificati, o loro miscele.

11. Processo secondo la rivendicazione 10 in cui l'alcol è metanolo.

12. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) il trattamento con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche è condotto ad una temperatura compresa tra -10°C e 30°C.

13. Processo secondo la rivendicazione 12 in cui la temperatura è compresa tra 0°C e 5°C.

14. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) il trattamento con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche è condotto operando sotto vuoto.

15. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) l'acidificazione della miscela di reazione dopo trattamento con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche, si effettua trattando la massa di reazione con un acido inorganico scelto dal gruppo consistente di: acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico all'85% (p/p), o loro miscele.

16. Processo secondo la rivendicazione 15 in cui l'acido è acido fosforico all'85%.

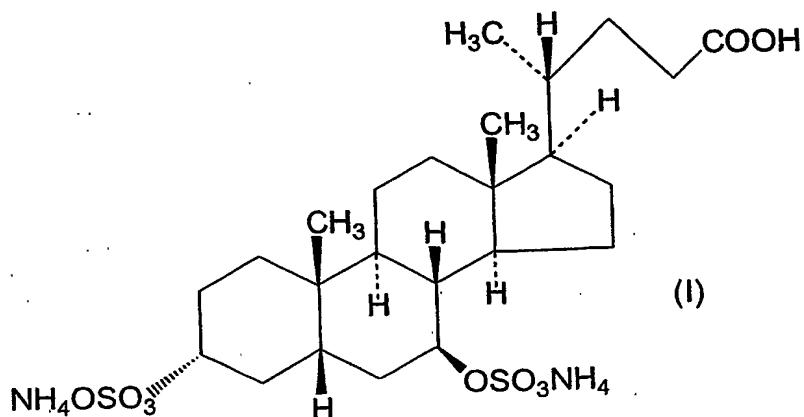
17. Processo secondo la rivendicazione 1 comprendente inoltre la fase c) di recupero dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico dalla miscela di reazione, comprendente: c') l'eliminazione, per filtrazione, del precipitato dei sali inorganici formatisi dopo il trattamento di acidificazione, e c'') la precipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico dal filtrato in cui la soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico è concentrata per distillazione ed il residuo è ripreso con solvente organico, preferibilmente acetone, a dare l'isolamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

18. Processo secondo la rivendicazione 17 in cui nella fase c') la filtrazione per l'eliminazione del precipitato dei sali inorganici formatisi dopo il trattamento di acidificazione, è favorita dal trattamento della miscela di reazione proveniente dalla fase b) con solventi organici, preferibilmente acetone.

19. Processo secondo la rivendicazione 17 in cui nella fase c'') il residuo ottenuto dalla concentrazione per distillazione della soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico è ripreso con solventi organici, preferibilmente acetone, ad una temperatura tra 20°C e 70°C, più preferibilmente tra 55 e 65°C, e la sospensione così ottenuta viene successivamente raffreddata a temperatura ambiente e filtrata ottenendo l'acido ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico come precipitato.

20. Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico di formula:





21. Processo di sintesi dell'Acido Ursodesossicolo 3,7-disolfato di Ammonico comprendente la reazione dell'Acido Ursodesossicolo con l'Acido Sulfammico
22. Processo secondo la rivendicazione 21 in cui la reazione con L'Acido Sulfammico è condotta in solvente aprotico.
23. Processo secondo la rivendicazione 22 in cui il solvente aprotico è N,N-dimetilformammide.
24. Processo secondo la rivendicazione 21 in cui la reazione con l'Acido Sulfammico è condotta ad una temperatura compresa tra 40°C e 110°C.
25. Processo secondo la rivendicazione 24 in cui la temperatura è compresa tra 80°C e 90°C .
26. Processo secondo la rivendicazione 21 in cui l'Acido Ursodesossicolo 3,7-disolfato di Ammonico è separato dalla miscela di reazione per cristallizzazione frazionata con acetone.

(FER/pd)

*✓H'*

3259PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Milano, li 18 Aprile 2003

p. ERREGIERRE S.p.A.

Il Mandatario



Dr. Diego Pallini

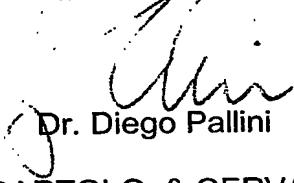
NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

Si certifica che detta traduzione è perfettamente conforme al testo  
originale.

Milano, li 18 Aprile 2003

p. ERREGIERRE S.p.A.

Il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

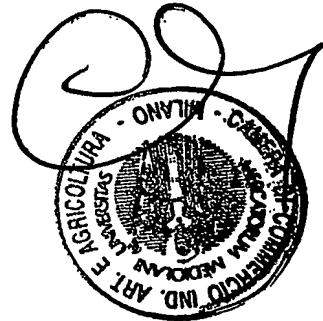
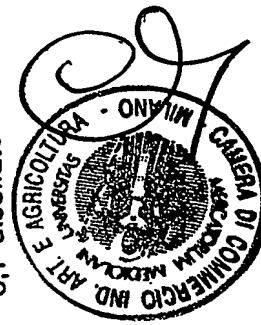
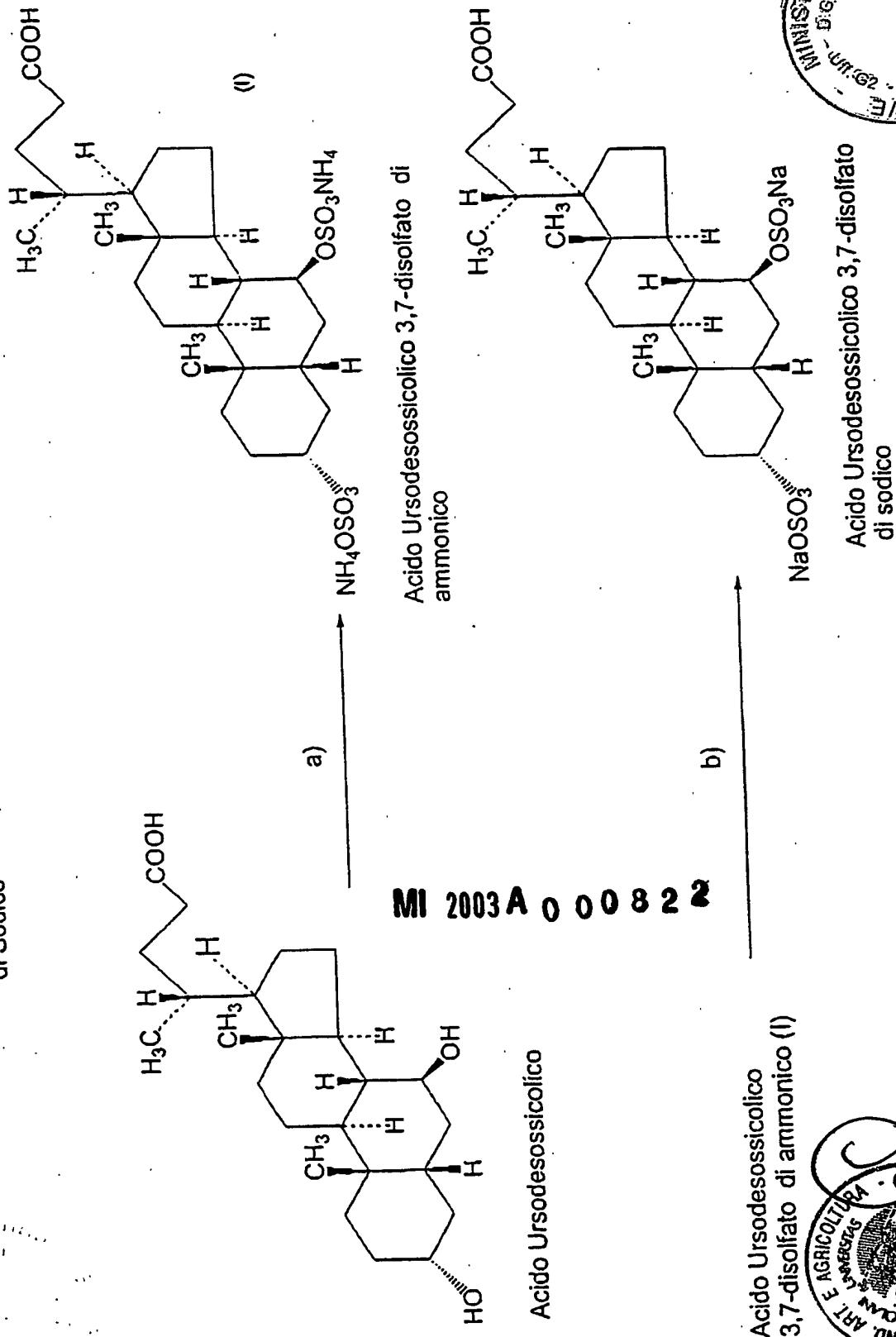




Figura 1: processo di sintesi dell'Acido Ursodesossiclico 3,7-disolfato di Sodico



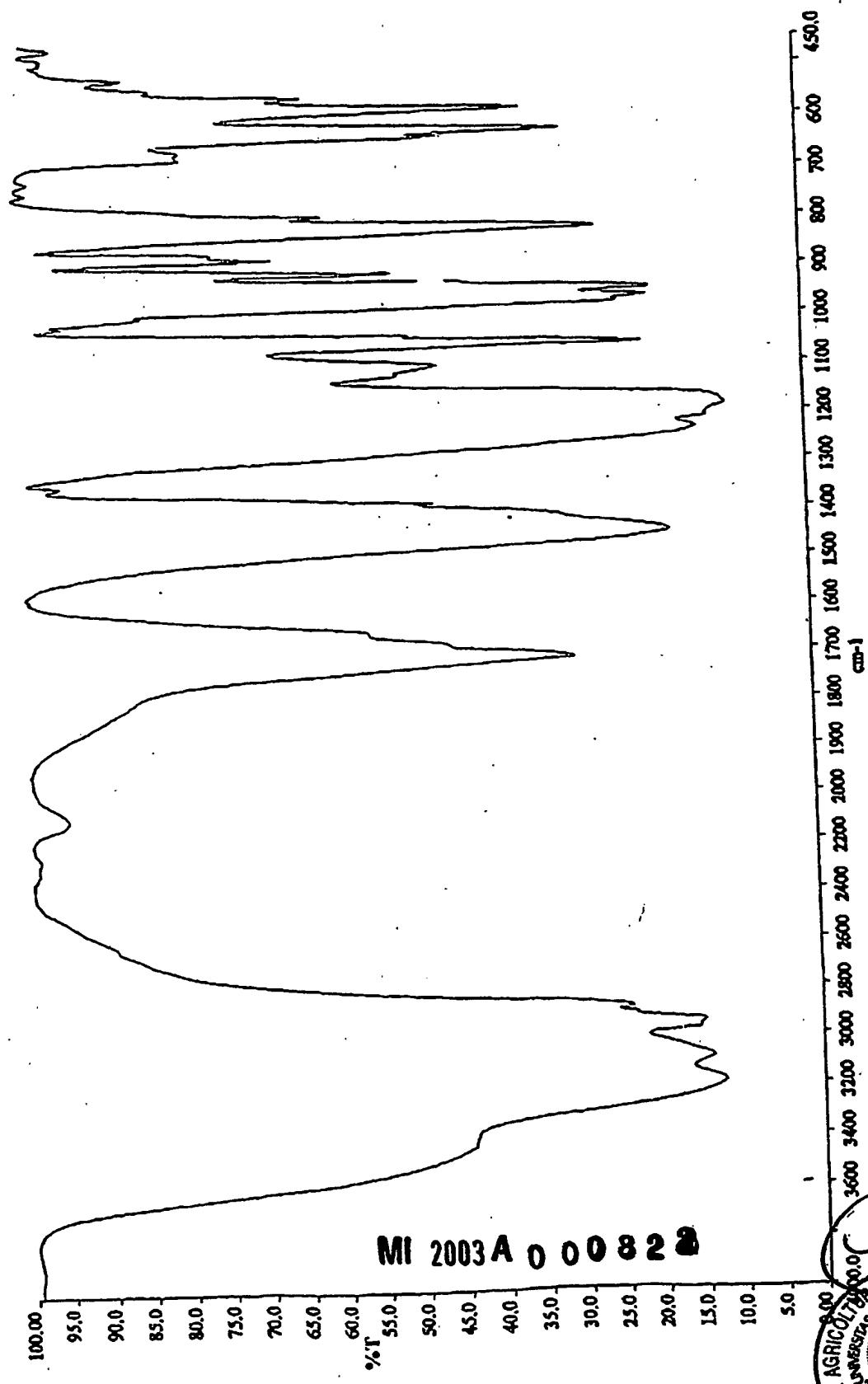
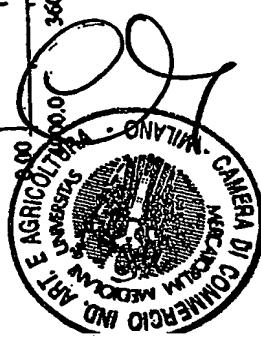
*John*

Figura 2



NOTARBARTOLO & MERVASI S.p.A.

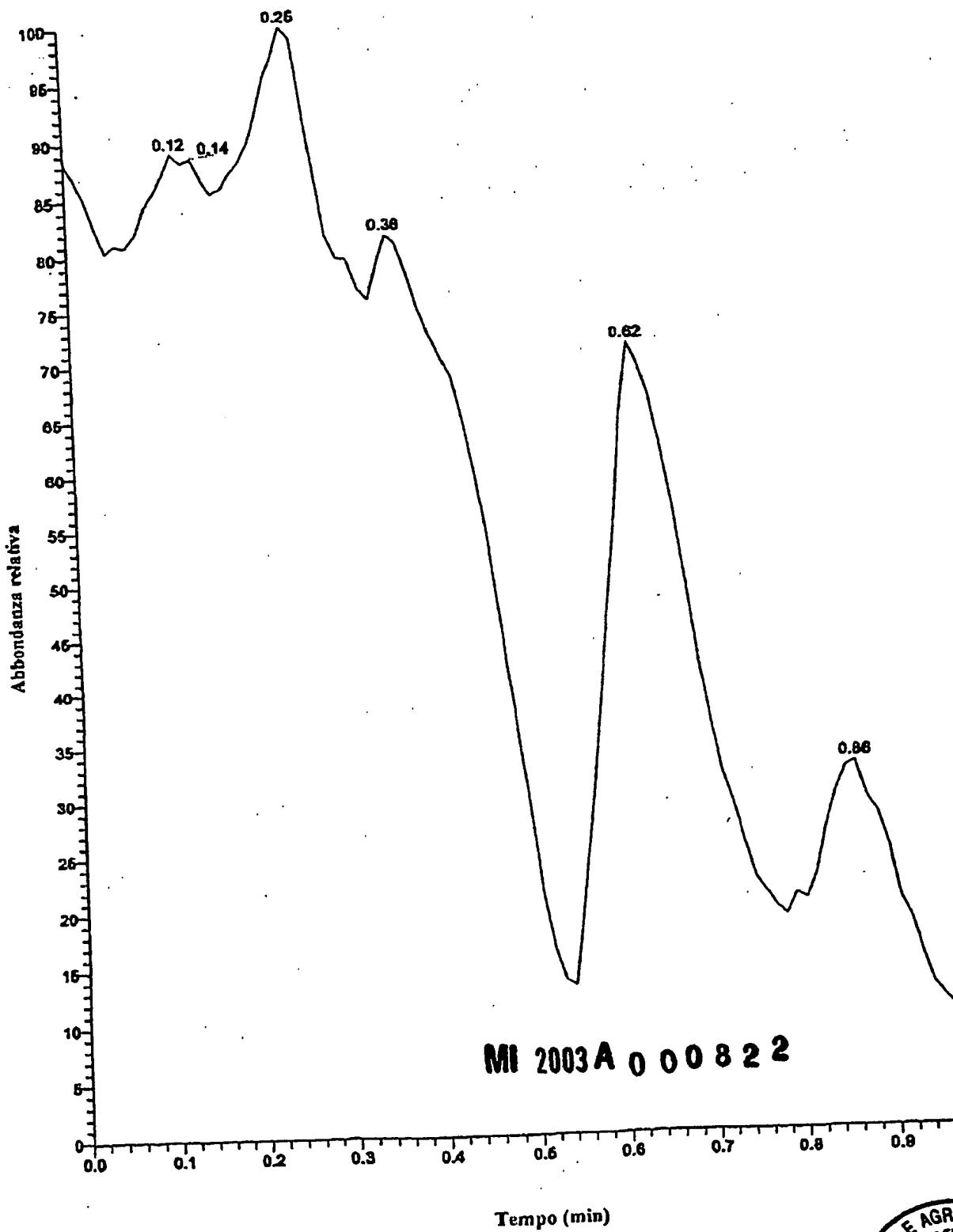


figura 3



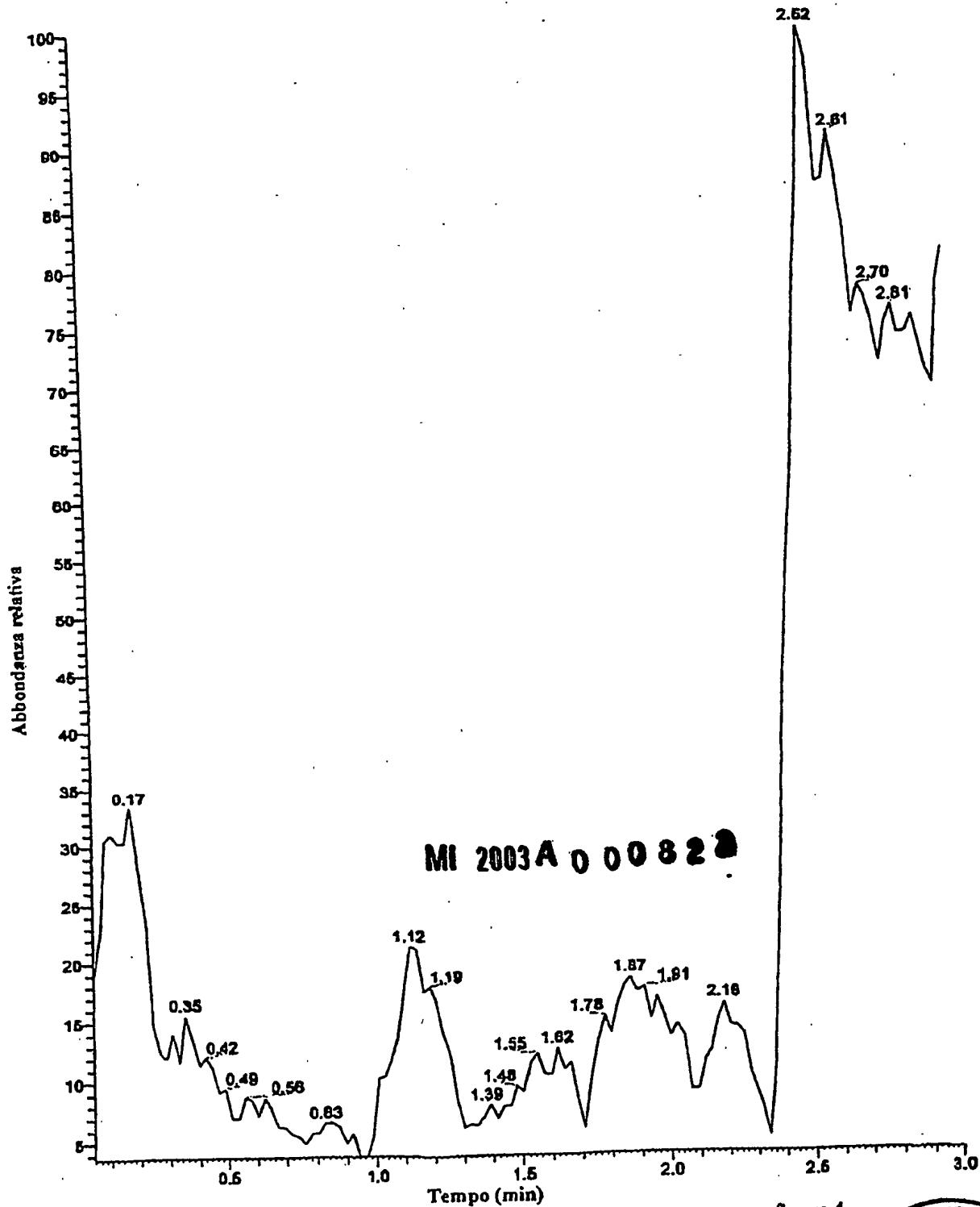
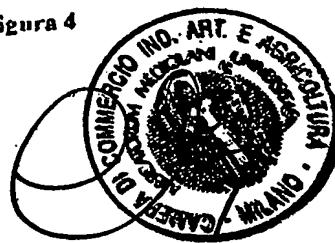


figura 4



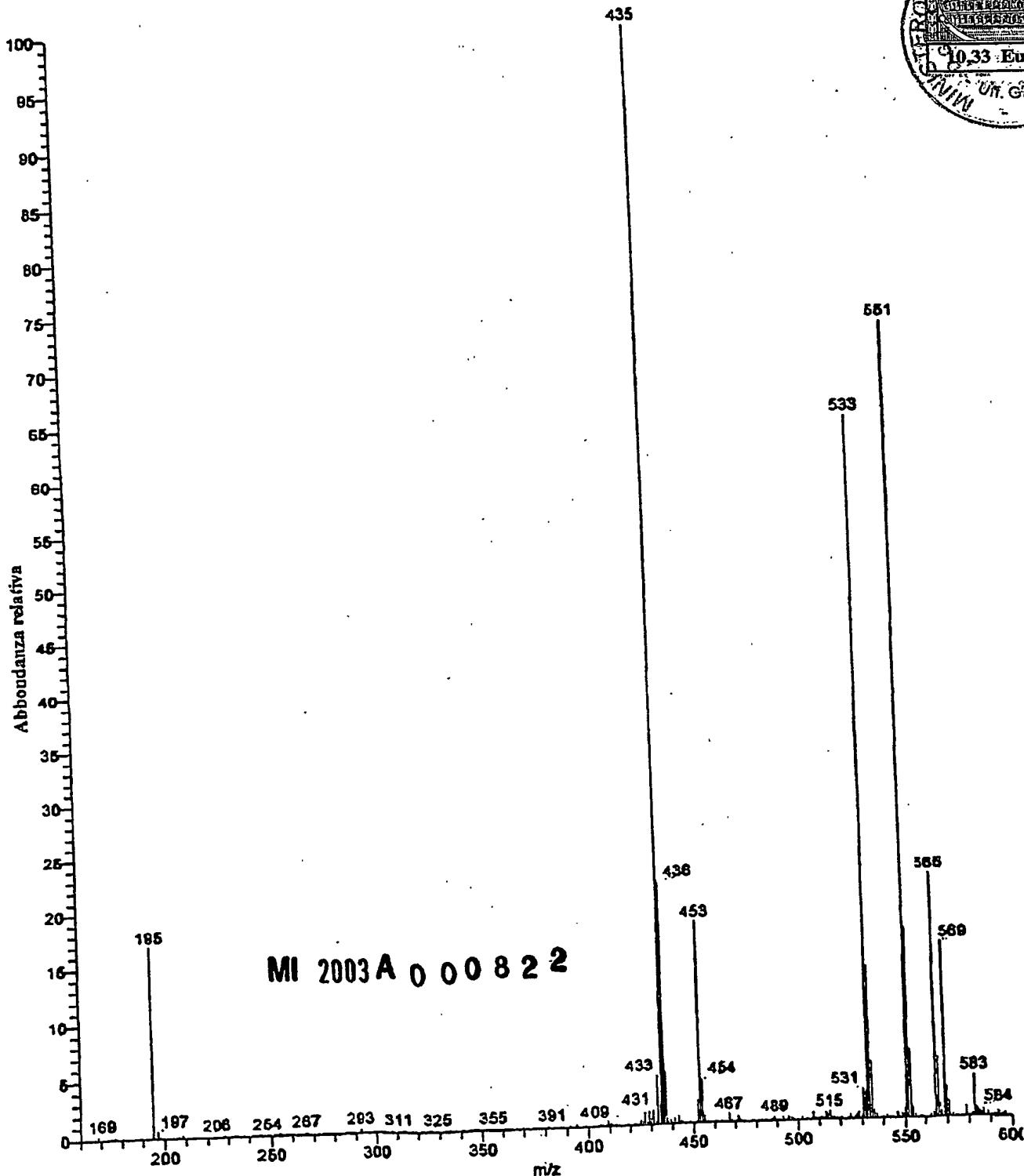
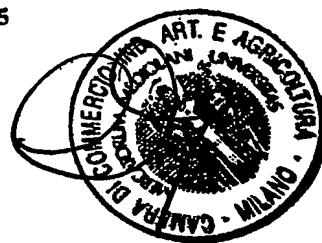
*J. Min*

figura 5



*Ag. Cervasi*

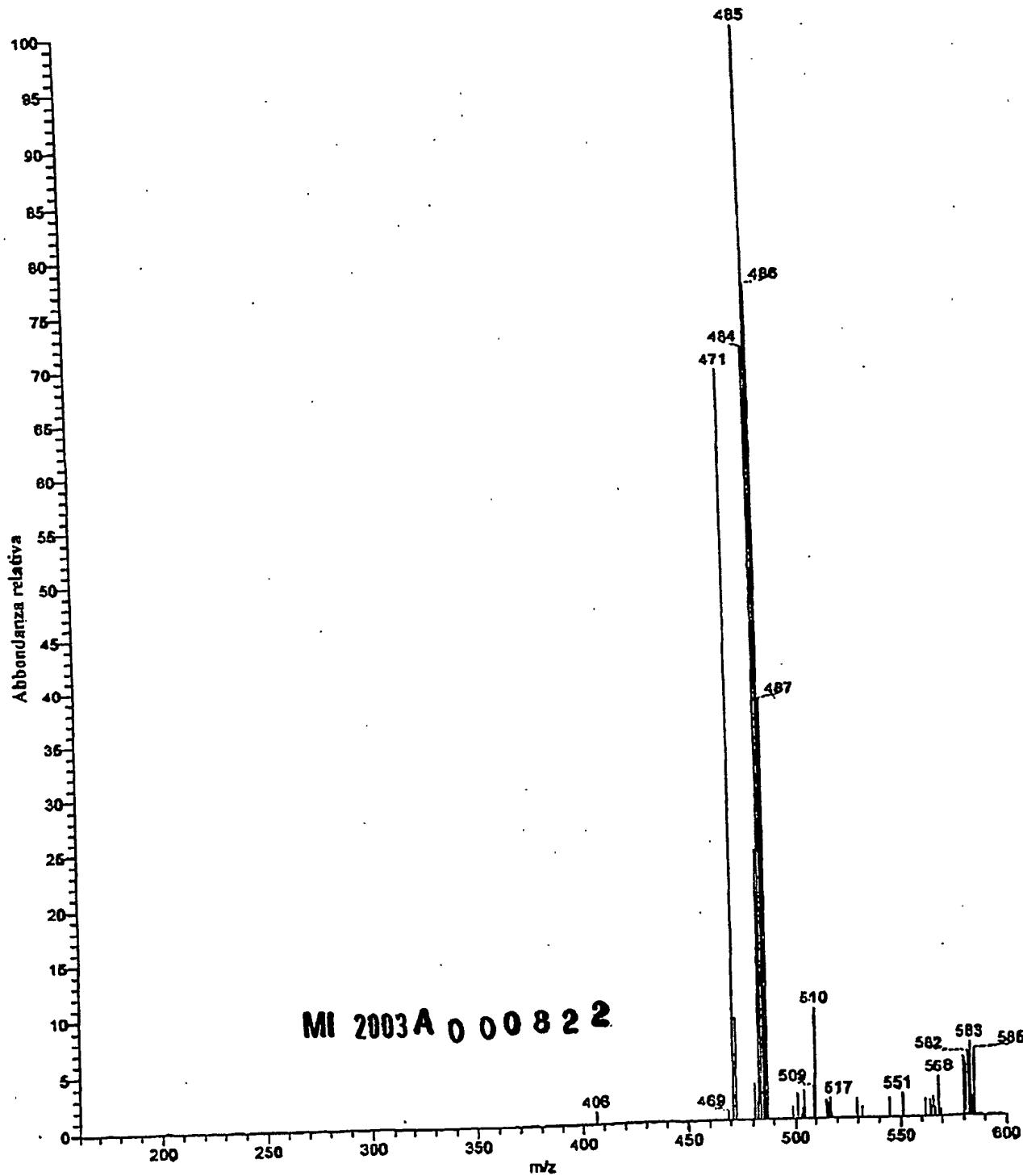
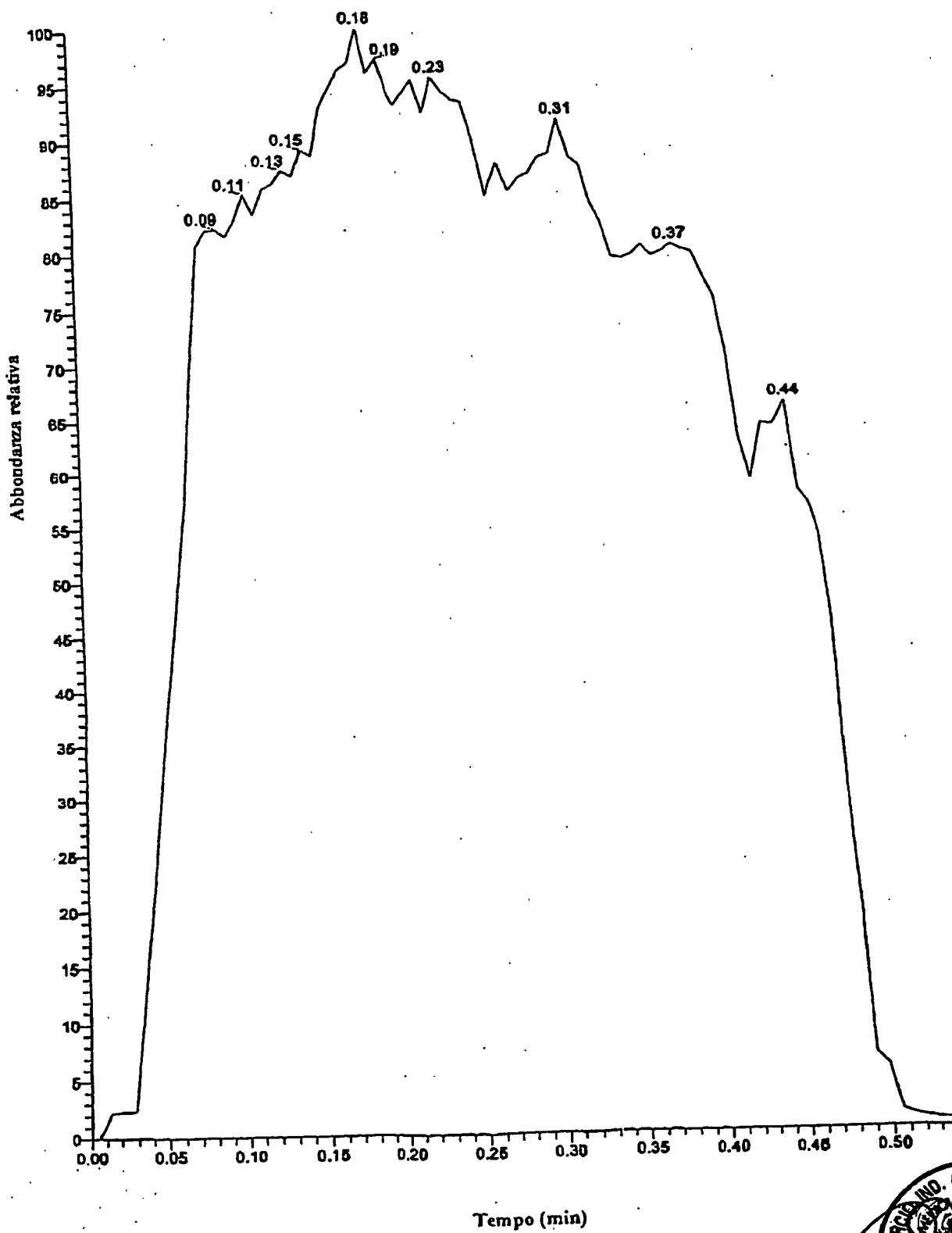


figura 6



*Ettore*

figura



MI 2003 A 000822

*J. Alini*

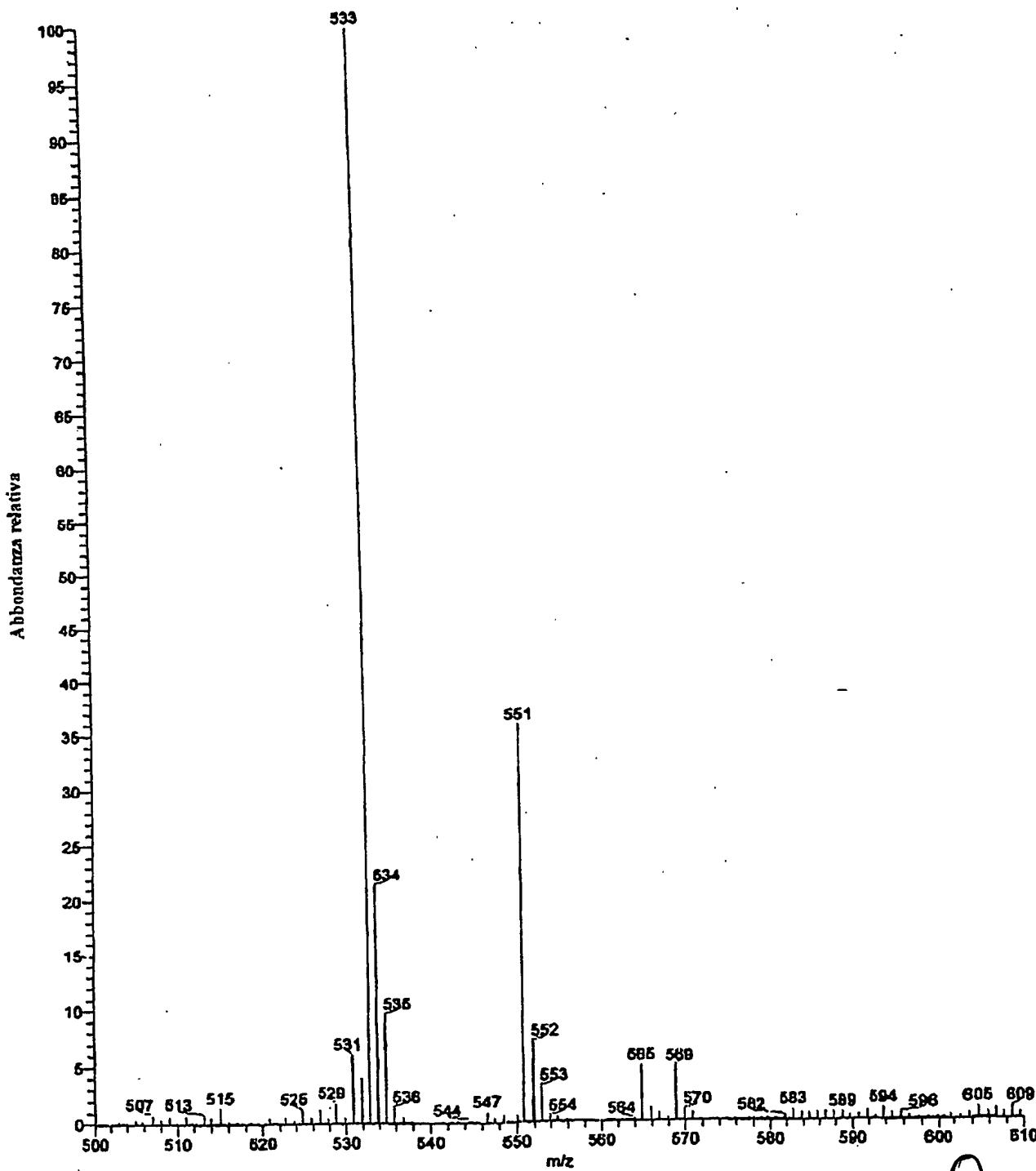


figura 8

MI 2003 A 0 0 0 8 2 2



NOTARBAITOLI & GERVASI S.p.A.

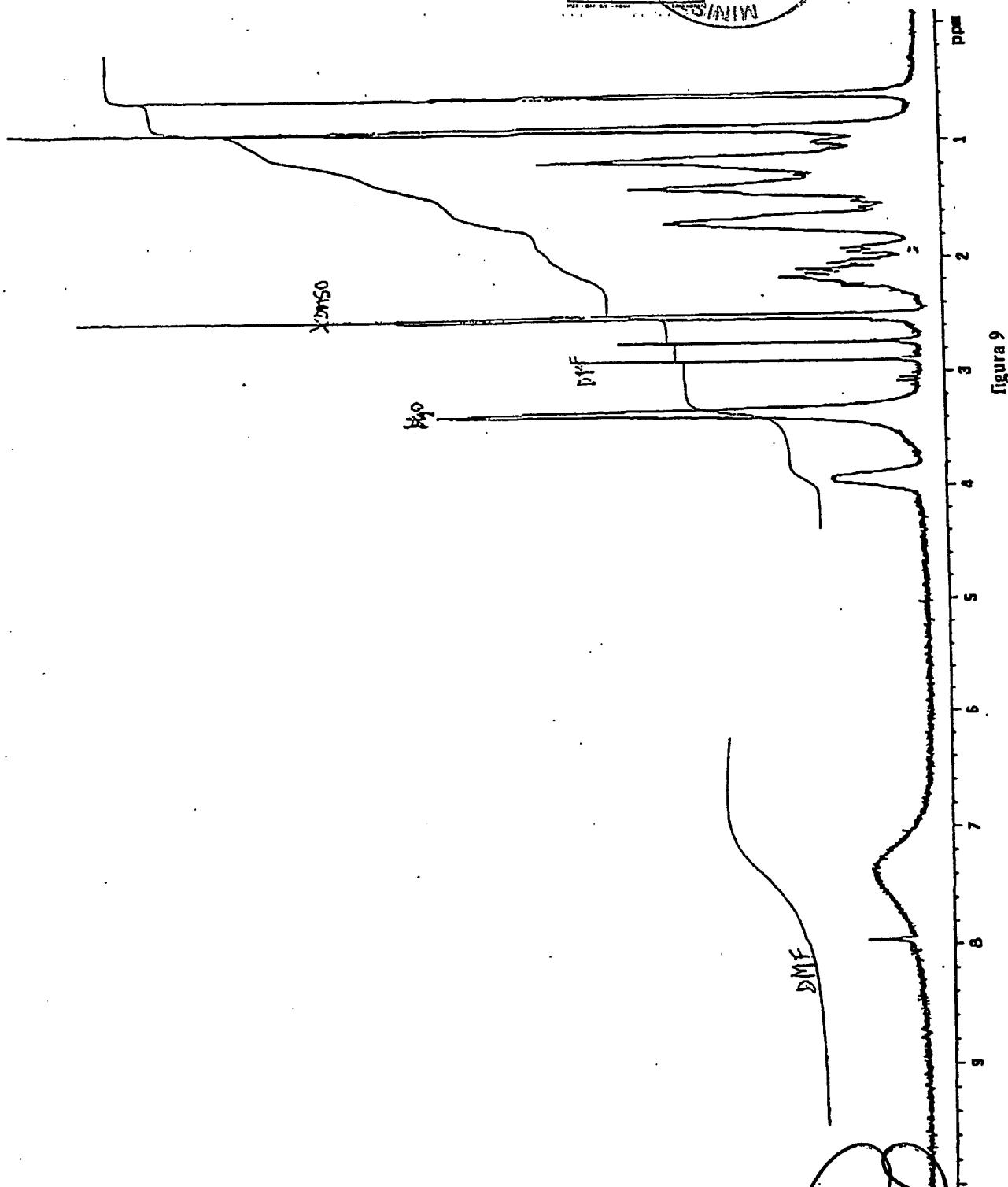
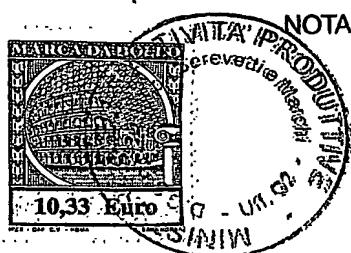


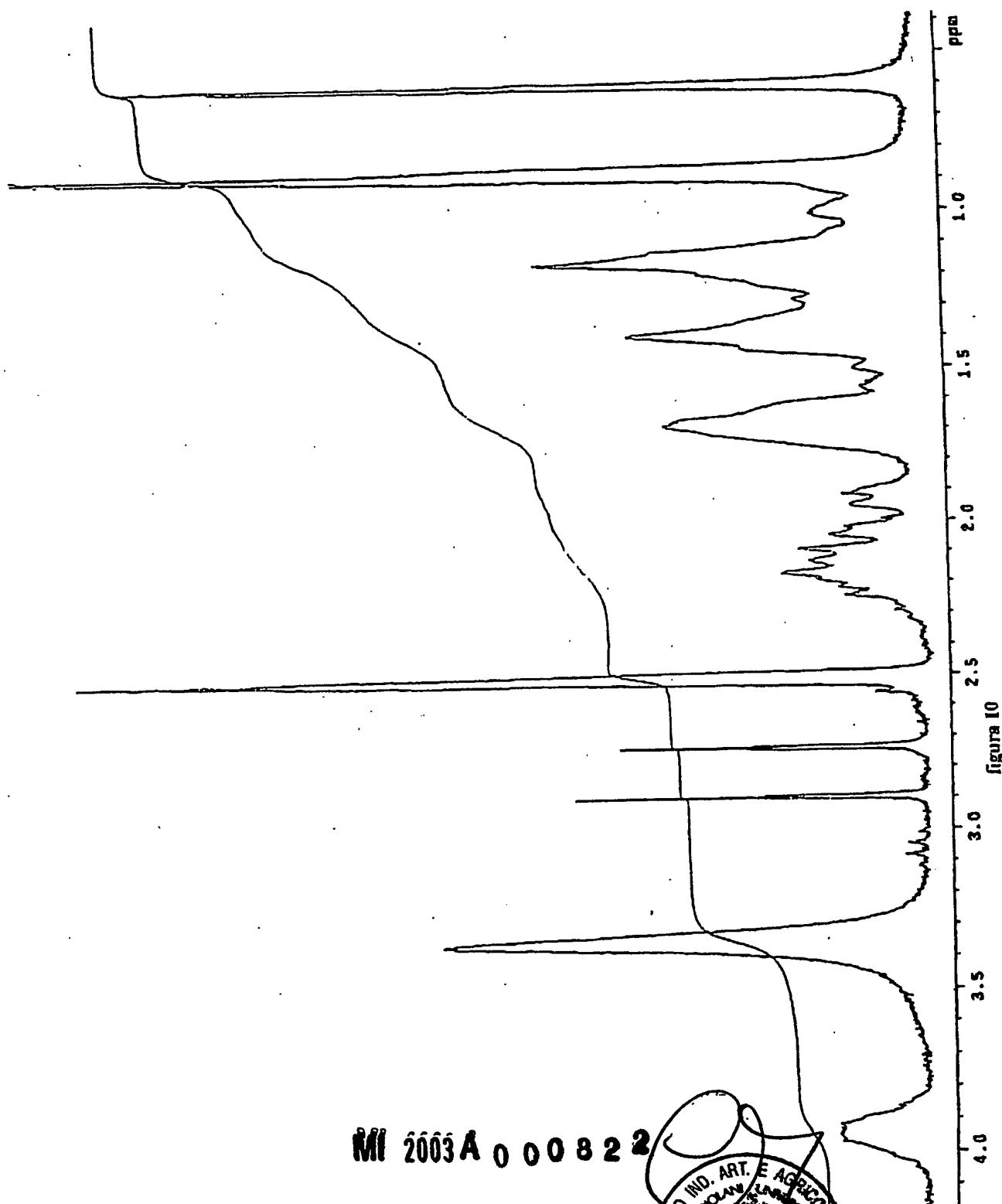
figura 9

MI 2003 A 0 00822



NOTARBASTOLO & GERVASI S.p.A.

*[Signature]*



MI 2003 A 0 00822



NOTARBAROLO & GERVASI S.p.A.

*J. Alber*

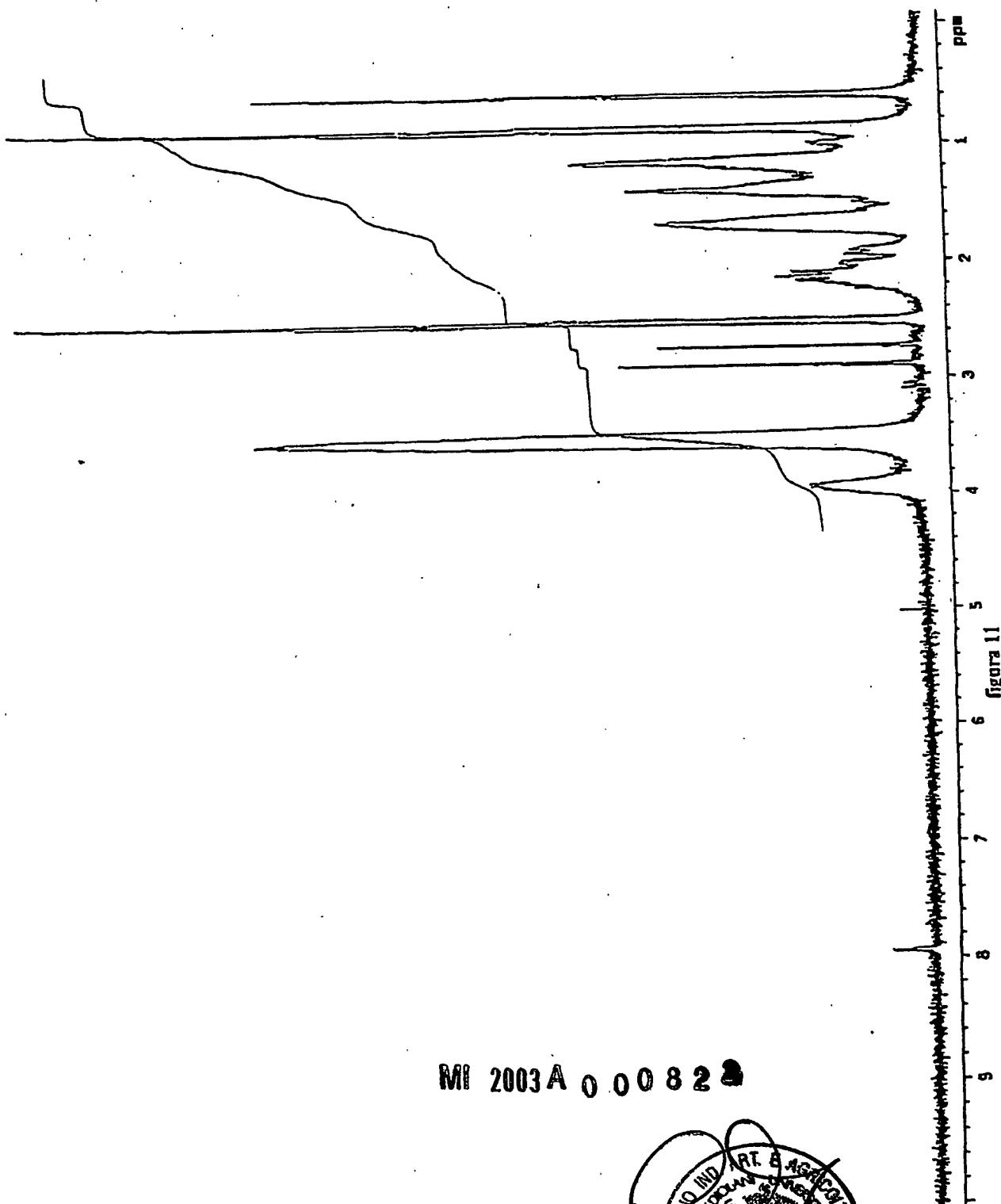
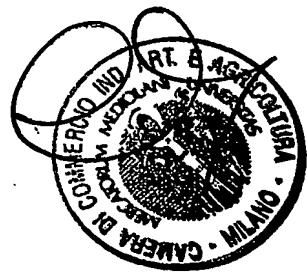


Figura 11

MI 2003 A 0 0 0 8 2 8



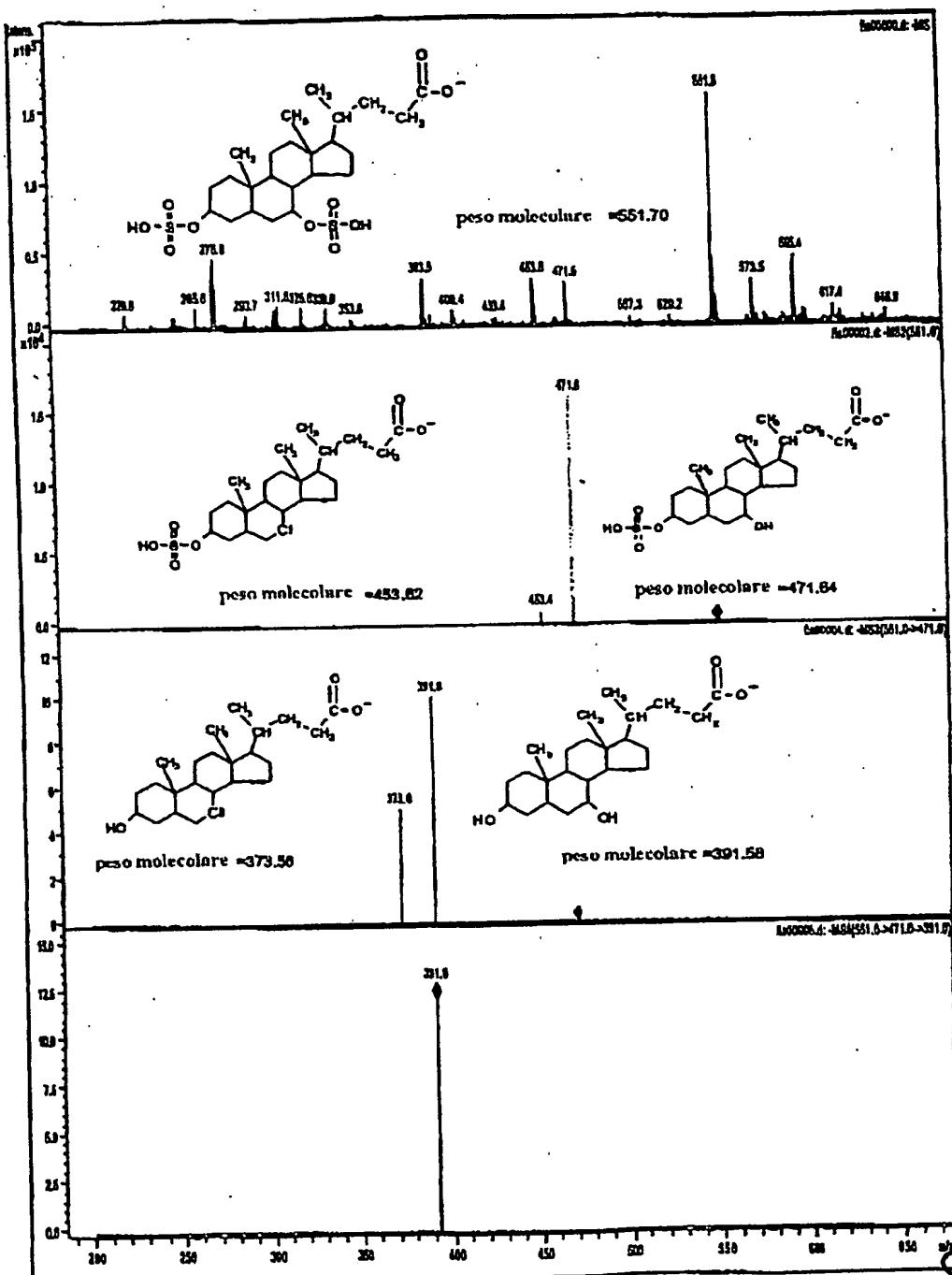
*S. Min*

figura 12

MI 2003 A 0 0 0 8 2



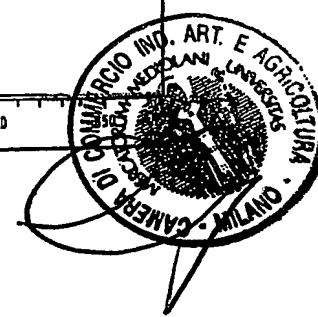
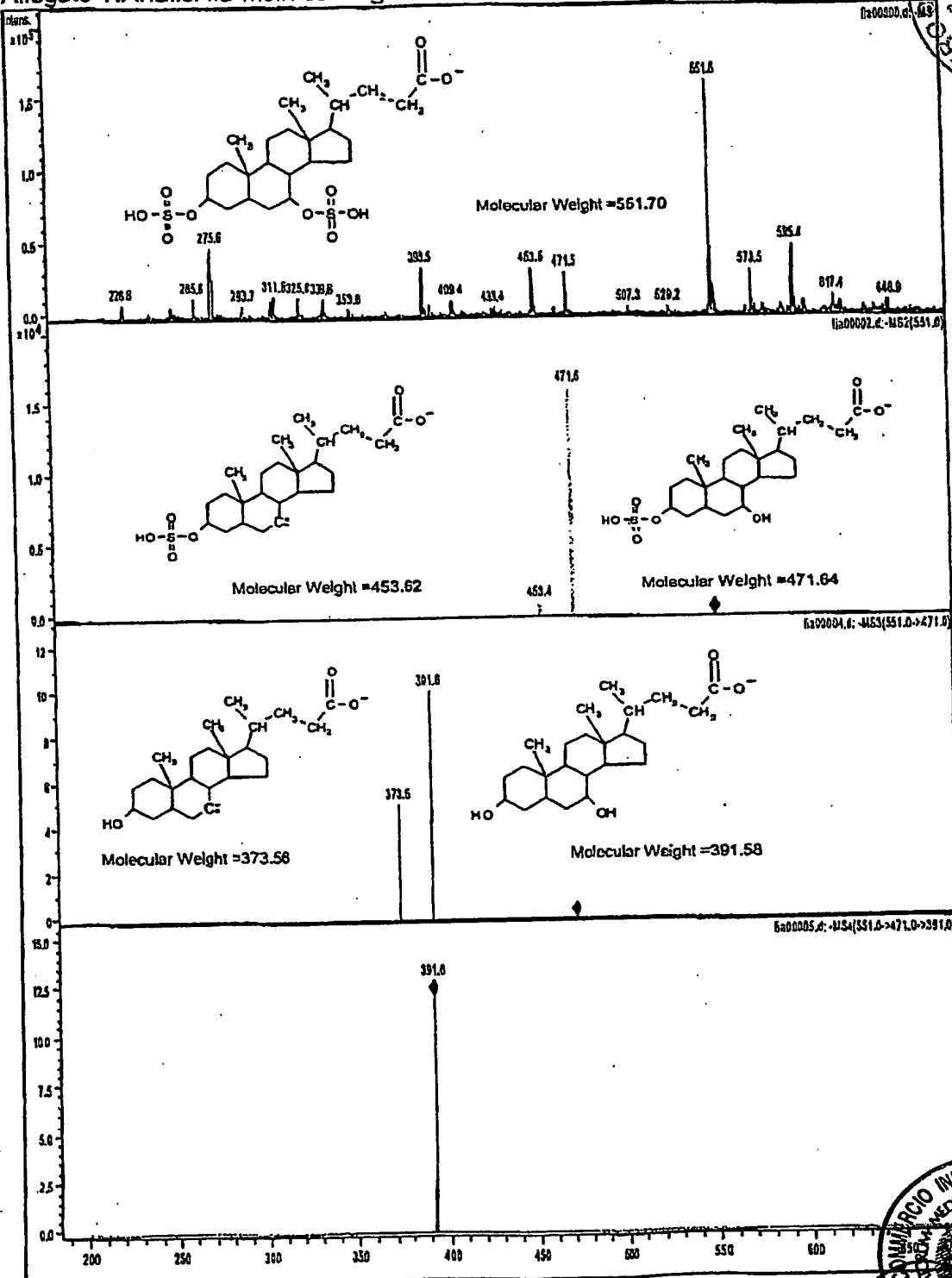
*Stefan*

MARCA DA BOLLO

MIAMI - 10,33 Euro



## Allegato 1: Analisi fia-ms in esigativa



MI 2003 A 000822